

(2)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-315957
(43)Date of publication of application : 09.12.1997

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 31/565
A61K 31/57
A61K 47/30

(21)Application number : 08-171579
(22)Date of filing : 28.05.1996

(71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC
(72)Inventor : HIRANO MUNEHICO
MAKI MASAYOSHI

(54) DEVICE FOR PERCUTANEOUS THERAPY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a device for a percutaneous therapy, capable of inhibiting the leakage of a liquid medicine from a medicine-storing layer during the storage of the device by laminating a medicine release-controlling pressure-sensitive adhesive to a medicinereleasing surface. SOLUTION: This device for a percutaneous therapy has at least three layers of (A), (B) and (C). (A) A medicine-impermeable backing material layer. (B) A medicine-storing layer disposed between the backing material layer and a medicine-releasing layer and containing a medicine in an amount effective for the therapy. (C) A medicinereleasing layer comprising a pressure-sensitive adhesive layer capable of controlling the release of the medicine. The device can prevent the deterioration of adhesivity by the interaction of an adhesive with the medicine during the storage of the device, and the increase of a skin irritation accompanied by the increase in the volume of a device by disposing a pressure-sensitive adhesive on the periphery of the device. After the device is adhered to the skin of a patient, the medicine in an amount effective for the therapy of the patient can accurately and surely be released from the device.

LEGAL STATUS

06.02.2003

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-315957

(43) 公開日 平成9年(1997)12月9日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 2		A 6 1 K 9/70	3 0 2
	3 4 3			3 4 3
	3 5 1			3 5 1
	3 5 2			3 5 2
31/565	A E K		31/565	A E K
審査請求 未請求 請求項の数10 書面 (全 17 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-171579

(22) 出願日 平成8年(1996)5月28日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 平野 宗彦

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 横 正義

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(74) 代理人 弁理士 佐伯 憲生 (外1名)

(54) 【発明の名称】 経皮治療用装置

(57) 【要約】

【課題】 本発明は装置の保存中に、薬剤との相互作用による付着性の低下、及び感圧性接着剤層を周囲に配資することによるかさばりに伴う皮膚刺激の増加をなくすことなどを目的としている。

【解決手段】 本発明は、

(A) 薬剤非透過性の裏打ち材層

(B) 裏打ち材層と薬剤放出層との間に、治療に有効な量の薬物が含有された薬剤貯蔵層、

(C) 薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層、よりなる少なくとも3つの層を有する経皮治療用装置に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (A) 薬剤非透過性の裏打ち材層

(B) 裏打ち材層と薬剤放出層との間に、治療に有効な量の薬物が含有された薬剤貯蔵層、

(C) 薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層、よりなる少なくとも 3 個の層を有する経皮治療用装置。

【請求項 2】 薬剤放出層の外側に、装置の使用に際して剥離することが可能な剥離ライナー層を有する請求項 1 に記載の経皮治療用装置。

【請求項 3】 薬剤の放出をコントロールする薬剤放出層が、薬剤透過性フィルム及び感圧性接着剤層からなる請求項 1 又は 2 に記載の経皮治療用装置。

【請求項 4】 感圧性接着剤層がゴムエラストマー、粘着付与樹脂、並びに、軟化剤及び／又はアクリル系粘着剤が配合されてなる請求項 1、2 又は 3 に記載の経皮治療用装置。

【請求項 5】 感圧性接着剤層が、感圧性接着剤層全重量に対して、ゴムエラストマーが 5～50 重量%、粘着付与樹脂が 5～50 重量%、軟化剤が 10～70 重量%、アクリル系粘着剤が 0～80 重量%である請求項 4 に記載の経皮治療用装置。

【請求項 6】 薬剤透過性フィルムが通気性を有する微多孔性フィルム状、紙状、布状、又は、スポンジ状の高分子の 1 種又は 2 種以上からなる請求項 3～5 のいずれか 1 項に記載の経皮治療用装置。

【請求項 7】 薬物が卵胞ホルモン及び／又は黄体ホルモンである請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の経皮治療用装置。

【請求項 8】 卵胞ホルモンがエストラジオール、エストロン、エストリオール、エキリン、エキレニンまたはそれらの誘導体からなり、黄体ホルモンがプロゲステロン、カブロン酸ビドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロン、酢酸クロルマジノン、エチステロン、ジメチステロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、エナント酸ノルエチステロン、酢酸エチノジオール、酢酸メゲストロール、アリルエストレノールまたはそれらの誘導体からなる、1 種又は 2 種以上である請求項 7 に記載の経皮治療用装置。

【請求項 9】 薬剤が低級アルコール、保湿剤、水、刺激低減剤及び吸収促進剤を含有してなる請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の経皮治療用装置。

【請求項 10】 薬剤が低級アルコールが 10～40 重量%、保湿剤が 20～40 重量%、水が 20～70 重量%、刺激低減剤が 1～10 重量%、吸収促進剤 0.1～10 重量%を含有してなる請求項 9 に記載の経皮治療用装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は経皮薬物治療の分野

に関する。より詳細には薬物放出面に薬剤放出コントロール感圧性接着剤を積層することにより装置の保存中における液状薬剤の薬物貯蔵槽からの漏出を抑制することを可能にした経皮治療用装置であって予定量の薬剤を正確かつ確実に患者に適用できることを特徴とする経皮治療用装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 現在すでに経皮治療の分野においてはエストラダム（商品名）、ニトロダム（商品名）などの経皮治療用装置が開発され販売されている。しかしこれらの装置は薬剤との相互作用により保存中に皮膚に対する装置の付着性が低下してしまうことがある。このような接着性の低下は貼付剤にとって致命的な問題となりうる。

【0003】 また、薬剤の放出面部と皮膚への接着に関わる感圧性接着剤層とが分離された経皮治療用装置もいくつか提案されている。例えば特開昭 61-265150 号公報には薬剤貯蔵槽とその外周に存在する接着剤の間を円周方向シールによって分離させた実施例が開示されている。実開昭 60-63344 号公報、実開昭 62-182942 号公報、特開昭 62-195326 号公報、特開平 1-224312 号公報、特公平 4-46592 号公報、特表平 6-503252 号公報、特開平 2-1283 号公報及び特開昭 62-212320 号公報などの実施例に示された経皮治療用装置も薬剤放出面周囲の感圧性接着剤層と薬剤貯蔵槽の相互作用を断ち切っている点では特開昭 61-265150 号公報と共通している。しかし、これらの実施例にみられるような感圧性接着剤層を薬剤放出面の周囲に配置すると装置全体がかさばり皮膚への付着性が低下する。そこで付着性を上げるために感圧性接着剤層の面積を大きくする、もしくは接着力を上げることになり皮膚刺激の増加が懸念される。

【0004】 一方、薬物に関して言うとも卵胞ホルモンに含まれるエストラジオールは、女性の生殖可能な時期に卵巣より分泌されるものである。従って、閉経前後の女性は主としてエストラジオールの欠乏を来し、更年期障害や月経異常等の症状が生じる。現在これらの症状を改善する目的で経口剤投与等による治療法が行われているものの、胃腸等の消化管や肝臓等により迅速に代謝され不活化されるため、十分な薬効発現を期待するためには高用量のエストラジオールを服用しなければならない。また高用量のため副作用等の発現性が高まる恐れがある。そこで、経皮投与でエストラジオールの代謝を少なくし血中に到達させ治療に供しようとする試みがなされている。例えば、特公平 6-51623 号公報及び特表平 3-501386 号公報ではエストラジオール等ホルモンをエタノールのゲル中に封入させ、コントロール膜により放出制御させているリザーバ型製剤に関して提案されている。しかし、これらはエタノールによる皮膚

刺激が頻発し、薬液との相互作用により粘着剤の凝集力が低下するという問題がある。一方、他のホルモンである黄体ホルモンを経皮より吸収させエストラジオール投与における副作用を抑える検討もなされている。例えば、特表平 2-500740 号公報では、シリコン系ポリマー基剤中にエストロゲンとプロゲステゲンを含有する経皮吸収製剤が提案され、特開平 3-220121 号公報にはアクリル酸エステル系ポリマー基剤中にエストロゲンを含有するゲル製剤が提案されている。しかし、これらの製剤では 17- β -エストラジオール、ノルエチステロン等を用いた時に徐放性が十分でないといった欠点を有していた。また、特開平 4-342532 号公報にはエストラジオールと黄体ホルモンを薬効成分とし、粘着剤として 2-エチルヘキシルアクリレートと N-ビニル-2-ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を主成分とする経皮吸収製剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。また、これら放出を制御されていない製剤は初期放出の急激な立ち上がりにより血中濃度が一時に上昇し副作用の発現が高まる恐れがある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は装置の保存中に薬剤との相互作用による付着性の低下及び感圧性接着剤層を周囲に配置することによるかさばりに伴う皮膚刺激の増加をなくすることである。また、本発明は治療に有効な量の薬物が薬剤液の貯蔵槽から薬剤放出層を通過して皮膚表面へと供給される装置に関するものであるが、装置の保存中においては薬剤放出面が密封されており装置の使用に際してこの密封性を解除し、保存中の薬剤損失を実質的になくすと共に、使用に際しては予定量の薬剤を正確かつ確実に患者に適用できる経皮治療用装置を提供しようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、経皮治療用装置において薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層を使用することにより薬剤の放出をコントロールしつつ、且つ漏出を防止できることを見出した。すなわち、薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層を有する本発明の経皮治療用装置により、良好な付着性が得られ、かさばりによる皮膚刺激の増加を防止できるとともに、保存中には薬剤の漏出を防止し、本装置を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬剤が正確かつ確実に本装置より放出されることが可能となる。したがって、本発明は、

- 1) シンプルな構造による薬剤の放出コントロール、
- 2) 薬剤の保存安定性の向上、
- 3) 皮膚刺激性の低減、

- 4) 皮膚への良好な付着性、
 - 5) 感圧性接着剤の高い凝集力、
- を図った経皮治療用装置を提供することにある。

【0007】本発明は、

(A) 薬剤非透過性の裏打ち材層

(B) 裏打ち材層と薬剤放出層との間に、治療に有効な量の薬物が含有された薬剤貯蔵層、

(C) 薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層、よりなる少なくとも 3 個の層を有する経皮治療用装置に関する。本発明の経皮治療用装置は、前記した薬剤放出層の外側に、装置の使用に際して剥離することが可能な剥離ライナー層を有することもできる。また、本発明の薬剤の放出をコントロールする薬剤放出層は、感圧性接着剤層のほかに薬剤透過性フィルム（以下、多孔質層ともいう。）を包含することもできる。より詳細には、本発明は、ゴムエラストマー、粘着付与樹脂及び軟化剤を含有する感圧性接着剤、又は、これらの成分に更にアクリル系粘着剤を含有させてなる感圧性接着剤からなる薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層を含有する薬剤放出層を有する経皮治療用装置を提供することにある。さらに詳細には、本発明の感圧性接着剤層は、前記した感圧性接着剤を薬剤放出層の全面に塗布したものである。

【0008】以下本発明を具体的に説明する。本発明の経皮治療用装置のひとつの形態として図 1 に示される層構造を有するものを挙げることができる。図 1 のものは、治療に有効な量の薬効成分を含有する液状の薬剤が裏打ち材層①と薬剤透過性フィルムの多孔質材③との間の薬剤貯蔵層②の中に封入されている。多孔質材③の外層には感圧性接着剤層④が積層され、薬剤を密封しておくための剥離ライナー⑤が被覆される。この剥離ライナー⑤は本装置の使用に際しては剥離除去されるものである。図 2 は、図 1 に示した本発明の経皮治療用装置の剥離ライナー⑤を除去した装置の状態を皮膚側から見た図である。また、プレス層⑥は薬剤貯蔵層②の密封のために薬物透過フィルムと裏打ち材のシールを施した部分で有効放出面の外周に沿って深めにプレスされている。感圧性接着剤層④により剥離ライナー⑤との間に薬剤が貯留しないので剥離ライナー⑤の除去に伴う薬剤損失がなくなる。本装置を患者皮膚へ適用した時に薬剤放出層から薬剤が放出されることが可能となる。

【0009】有効成分となる薬物は、生理的に活性な物質で経皮吸収性を有する必要があるものであれば特に制限はない。また、本発明の薬物は経皮吸収された後に生理活性を示すような、いわゆるプロドラッグであってもよい。例えば有効成分としては、卵胞ホルモンとして、エストラジオール、ジプロビオン酸エストラジオール、結合型エストロゲン、メストラノール、エストリオール、エキリン、エキレニンまたはそれらの誘導体として、安息香酸エストラジオール、エチニルエストラジ

ール、吉草酸エストラジオール及びプロピオン酸エストリオール、トリプロピオン酸エストリオール、安息香酸酢酸エストリオール等が挙げられるが、本発明においては特にエストラジオールが用いられる。また、黄体ホルモンとしては、プロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロン、酢酸クロルマジノン、エチステロン、ジメチステロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、エナント酸ノルエチステロン、酢酸エチノジオール、酢酸メゲストロールまたはアリルエストレノール等が挙げられるが、本発明においては特に酢酸ノルエチステロンが好ましい。

【0010】その他に本経皮治療用装置に有効な薬物としては、例えば、冠血管拡張剤（例：ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、ニフェジピン、ニコランジル、ニトレンジピン等）、局所麻酔剤（例：リドカイン、ベンゾカイン、塩酸プロカイン、テトラカイン等）、骨格筋弛緩剤（例：エペリゾン、チザニジン、トルペリゾン、イナペリゾン、ブリジノール、ダントロレン等）、抗高血圧症剤（例：クロニジン、レセルピン、硫酸グアナジジン、エホニジピン、ビンドロール、マロン酸ボピンドロール、カプトプリル、デラプリル等）、鎮痛剤（例：モルヒネ、塩酸ブプレノルフィン、クエン酸フェンタニル、ペンタゾシン、臭化水素酸エプタゾシン等）、排尿障害治療剤（例：塩酸クレムテロール、酢酸オサテロン、塩酸チロリジン、塩酸オキシブチニン、フラボキサート等）、抗てんかん剤（例：ニトラゼパム、メプロバメート等）、抗パーキンソン病剤（例：クロルゾキサゾン、レボドパ等）、抗アレルギー剤（例：トラニラスト、アゼラスチン、ケトチフェン、メキタジン、イブジラスト、オキサミド、エメダスチン等）、中枢神経作用薬（例：クロルプロマジン、ニトラゼパム、ジアゼパム、レセルピン、イミプラミン等）、消炎鎮痛剤（例：インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、フェルピナク、フルビプロフェン、ロキソプロフェン、テニダップ、エトドラグ、インドメタシンファルネシル等）、禁煙補助剤（例：ニコチン）、制吐剤（例：ハロペリドール、チミペロン、ベンペリドール、フロロバミド、ファンゾン等）、プロスタグランジン（例：PGE₁、PGF_{2α}、PGE₂、PGI₂等）、抗めまい剤（例：ジフェニドール、ベタヒスチン等）、交感神経刺激剤（例：硫酸サルブタモール、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、塩酸マブテロール等）、免疫調節剤（例：LPS類、オーラノフィン、ロベンザリット等）、ポリペプチド系のホルモン剤（LH-RH、TRH等）、抗エストロゲン剤（例：タモキシフェン、塩酸ファドロゾール等）、他のホルモン剤（例：テストステロン等）、などの種類の薬物が使用でき、配合目的によって異なるが治療に有効な量として通常薬剤に対して0.1～10重

量%の配合量が好ましく用いられる。また、これらの薬物は相互作用による不都合が生じない場合には必要に応じて2種類以上の併用も可能である。

【0011】本発明の前記した薬物は、他の成分を添加して液状の薬剤として、薬剤貯蔵層に貯蔵させるのが好ましい。本発明の経皮治療用装置の液状の薬剤とするための基剤の組成としては、水成分の配合割合が20～70重量%、低級アルコールの配合割合は10～40重量%範囲が好ましい。吸収促進剤である脂肪アルコールの配合割合は0.1～10重量%の範囲内が好ましい。保湿剤のグリセリンまたはポリエチレングリコールの配合割合は20～40重量%の範囲が好ましい。最後に刺激低減剤のグリセリンモノオレートまたはグリセリンモノラウレートもしくはそれらの混合物の配合割合は1～10重量%の範囲が好ましいものであり、これらの各基剤は各々の配合割合の範囲でもって適宜処方される。また、これらは必要に応じてゲル化剤を加えられる。

【0012】ゲル化剤としてはカルボキシビニル重合体、ポリアクリル酸ソーダ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の適宜なゲル化剤が例示される。さらに必要に応じて紫外線吸収剤、抗酸化剤、防腐剤等の添加剤を加えてもよい。例えば紫外線吸収剤としては公知のP-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファー誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、シコニンあるいはビタミン6誘導体等が例示され、特に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン誘導体などのベンゾフェノン誘導体が好適に用いられる。抗酸化剤としては例えばアスコルビン酸、ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール（α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール等のd体、l体、dl体）及びこれらのエステル誘導体、ノルジヒドログアセレン酸、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルビドロキシノン、没食子酸エステル（エチル、プロピル、イソアミル等のエステル）、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等の適宜な抗酸化剤が例示される。

【0013】次に、裏打ち材層について述べる。裏打ち材層となるフィルムは薬剤の漏出・揮散の防止のためにいわゆるバリア性に優れ、薬剤放出材層の多孔質材と容易に接着できるなどの性質を有する必要がある。また、装置を皮膚に貼付した際の適度な柔軟性があることが好ましい。裏打ち材フィルムの素材としては、上記の条件

を備えていれば特に限定はされないが、具体的にはアルミニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加工し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性、薬剤放出材層との接着性等を改良することができる。

【0014】ここで、本発明に使用できる好ましい薬剤の組成の一例を示す。本発明で使用される吸収促進剤としては炭素数7～20までの脂肪酸、脂肪アルコールまたは脂肪酸エステルが好ましく特にラウリルアルコール及びミリスチルアルコールが特に高い吸収促進性を示しかつ比較的皮膚にたいして刺激性が少ない。また、保湿剤としてはソルビトール、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ソディウムピロリドンカルボキシレート、エチルカルビトール、D-キシリトール、グリセリン、ヒアルロン酸が好ましくその中で特にグリセリンまたはポリエチレングリコールが好ましい。水成分については緩衝液が好ましく、特に広域緩衝液であるマックルベイン緩衝液が好ましい。刺激低減剤としては脂肪酸エステルまたはソルビトール脂肪酸エステルもしくはその混合物が好ましい。低級アルコールとしては特にエタノールまたはイソプロパノールが好ましい。

【0015】薬剤透過性フィルムを形成する素材としては多孔質材であり、具体的には例えばエチレンビニルアセテート共重合体、セルロース、セルロースアセテート、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等があげられる。薬剤透過性フィルムは通気性を有する微多孔性フィルム状、紙状、布状、又は、スポンジ状の高分子の1種又は2種以上からなることができる。多孔質材についてはガーレー式通気度が10～500 sec/100 ccの範囲であることが好ましい。

【0016】薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層は、装置を皮膚に付着させるための十分な接着力を有することが必要な条件である。また、皮膚に対する安全性に優れることが好ましい。本発明の感圧性接着剤層としては、ゴムエラストマー、粘着付与樹脂及び軟化剤を含有する感圧性接着剤、又は、これらの成分に更にアクリル系粘着剤を含有させてなる感圧性接着剤を用いたものが好ましい。本発明の感圧性接着剤層は、前記した感圧性接着剤を薬剤放出層の全面に塗布したものがより好ましい。

【0017】具体的には、感圧性接着剤の成分として用いられるゴムエラストマーとしては、例えば、ポリイソ

ブレン、バスター社製の商品名：オパノールとして入手可能なポリイソブチレンなど）、(A-B)n-A型弾性重合体（例えば、シェル化学製のスチレン-ブタジエンスチレンブロック共重合体（商品名：カリフレックスTR-1101）、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（商品名：カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111）、日本合成ゴム社製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（商品名：JSR5000、JSR5100）、日本ゼオン社製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（商品名：クインタック3421）等）などが挙げられる。これらゴムエラストマーは単独あるいは組合せて用いることができるが、ポリイソブチレンとスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体との組合せが好ましい。ゴムエラストマーの感圧性接着剤中への配合量は5～50重量%であり、好ましくは10～40重量%であり、さらに好ましくは10～30重量%である。

【0018】感圧性接着剤の成分の粘着付与樹脂としては、脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンP-100（商品名）、ロジエステル（例えばKE-311、KE-100（商品名）、スーパーエステルS-100（商品名）、水添石油系樹脂（例えばフォーラル105（商品名）、テルペン系水素添加樹脂（例えばクリアロンP-105（商品名））等の粘着付与樹脂が例示される。感圧性接着剤中への配合量は5～50重量%であり、好ましくは5～40重量%であり、さらに好ましくは10～35重量%である。感圧性接着剤の成分の軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、バーム油、ヤシ油、プロセスオイル等の軟化剤が例示される。感圧性接着剤中への配合量は10～70重量%であり、好ましくは15～60重量%であり、さらに好ましくは20～50重量%である。

【0019】また、ゴムエラストマーとともに感圧性接着剤の成分として併用することもできるアクリル系粘着剤としては、特に、アルキル基の炭素数4～18の（メタ）アクリル酸アルキルエステル単独重合体、または共重合体、あるいは、上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。上記（メタ）アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステア

は、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、ピロリドン環を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ビドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレートなどのヒドロキシアルキル（メタ）アクリレートなどが例示される。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α 、 β -不飽和カルボン酸：マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル：マレイン酸：フマル酸：クロトン酸などが例示される。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の共重合成分を与える。

【0020】アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル（メタ）アクリルアミド：N-ブトキシメチルアクリルアミド、N-エトキシメチルアクリルアミドなどのN-アルコキシメチル（メタ）アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレートなどが例示される。ピロリドン環を有するモノマーとしてN-ビニル-2-ピロリドンなどが例示される。これらのアクリル系粘着剤の感圧性接着剤層中への配合量は0~80重量%であり（ゴムエラストマー単独配合の場合は0重量%を意味する）、好ましくは5~60重量%でありさらに好ましくは10~30重量%である。

【0021】感圧性接着剤層の好適な膜厚は30~300 μ mであり、30 μ mより薄いと付着性に問題が生じるし、300 μ mより厚ければ放出コントロールが困難になることがある。

【0022】これらエラストマー、粘着付与樹脂、軟化剤及び／又はアクリル系粘着剤の組合せにより本願発明の皮膚安全性と放出コントロールを具備した経皮治療用装置となるのである。

【0023】さらに本発明の感圧性接着剤層には、接着性・安全性・安定性の調製のために必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。具体的にはスミカゲルSP-520（商品名）、アクアキープ4SH（商品名）、アラソープ800F（商品名）、サンウェット1M-1000MPS（商品名）等の吸水性高分子、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、ポリエチレングリコール、クロタミトン等の溶解剤等の配合が適宜適量含有される。

【0024】剥離ライナー層となるフィルムについては装置の保存中においては薬剤放出層からの薬剤揮散等を阻止することが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナーフィルムの素材は具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフ

ィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したりバリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部をもうけることができる。薬剤放出層とこれを被覆する剥離ライナーとの間の接着性については装置の保存中においては密封接着されている必要があるが装置の使用に際してはかかる剥離ライナーを剥離除去できなければならない。したがって薬剤放出層とこれを被覆するライナーとの間の接着力は、裏打ち材層と薬剤放出層の接着力よりも低くなければならない。

【0025】装置の形状は特に限定しないが例えば円形、楕円形、多角形等があげられる。装置の面積は1cm²~200cm²の範囲にあることが好ましい。面積が1cm²より狭いと剥離ライナーを剥がして装置を皮膚に貼ることが困難になり、また、200cm²より広くなると装置の装着感が悪くなる。一方装置の厚さについては薬剤貯蔵槽部における剥離ライナーをも含む装置の全厚さにおいて0.1~15mmの範囲であることが好ましい。厚さが0.1mmより薄い場合薬剤放出面積あたりの投与薬剤量が少なくなることを余儀なくされ薬剤放出の持続性が短くなるので好ましくない。厚さが15mmより厚い場合患者の不意の動作により装置が剥離されてしまう可能性が高くなり好ましくない。

【0026】このようにして得られた本経皮治療用装置は薬剤が裏打ち材層と薬剤放出層との間に封入された構造となっているので薬剤の性状として粘性の低い液状のものから粘性の高い液状のものまで幅広く許容することができテープ剤等と比較して薬剤組成の自由度が高いので安全性、安定性、有効性を好適に設計する上でのメリットは大きい。

【0027】本発明の経皮吸収製剤の製造方法としては、特に制限はなく、通常の方法で製造することができる。例えば、本発明の薬剤放出層の調整方法としては感圧性接着剤層のすべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、剥離ライナーに展着し有機溶剤を除去する。剥離ライナー側とは逆の感圧性接着剤層を多孔質材で覆い薬剤放出層を作成し、その薬剤放出層を所望の形状に切断し、別に調整した薬剤を多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシール後、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発明の経皮治療用装置を得る。また、本発明の経皮吸収製剤の貯蔵される薬剤については、低級アルコール、保湿剤、水、刺激低減剤、吸収促進剤及び薬物を適宜処方し乳化試験機（日光ケミカルET-3A型）により調整することができる。

【0028】

【実施例】以下、実施例、試験例を挙げて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例、比較例、参考例中の数

11

【0029】実施例1

値はすべて重量%基準である。

感圧性接着剤の組成	10.50
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	10.00
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ 酢酸ビニル共重合体)	49.30
流動パラフィン	20.00
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	10.00
ポリイソブチレン	0.20
ジブチルヒドロキシトルエン	

この処方では上記に例示した製造方法に従い作製し、多孔 10*た。

質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とし * 【0030】

薬剤組成	24.00
エタノール	40.00
緩衝液	25.00
グリセリン	0.50
ラウリルアルコール	3.00
グリセリンモノオレート	1.00
ソルビタンモノラウレート	3.50
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.00
エストラジオール	2.00
酢酸ノルエチステロン	

薬剤 0.5 g を多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ※明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 ※ 【0031】実施例2

感圧性接着剤の組成	30.00
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	5.00
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ アクリル酸エチル・酢酸ビニル共重合体)	30.50
流動パラフィン	25.00
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	5.00
ポリイソブチレン	4.00
ポリエチレングリコール 200	0.50
ジブチルヒドロキシトルエン	

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ★ 【0032】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ★

薬剤組成	24.00
エタノール	40.50
緩衝液	25.00
ポリエチレングリコール 300	0.50
ラウリルアルコール	3.00
グリセリンモノオレート	1.00
ソルビタンモノラウレート	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 4000	1.00
エストラジオール	3.00
プロゲステロン	

薬剤 0.5 g を多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発

明の経皮治療用装置を得た。

【0033】実施例3

感圧性接着剤の組成	15.00
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	11.50
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ ビニルピロリドン共重合体)	

13

流動パラフィン
 粘着付与剤（ロジンエステル）
 ポリイソブチレン
 クロタミトン
 サンウェット1M-1000MPS
 ジブチルヒドロキシトルエン

14

14. 50
 35. 00
 15. 00
 5. 00
 3. 00
 1. 00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 * 【0034】

薬剤組成

エタノール	24. 00
緩衝液	40. 50
ポリエチレングリコール400	25. 00
ラウリルアルコール	0. 50
グリセリンモノオレート	3. 00
ソルビタンモノラウレート	1. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
エストラジオール	1. 00
酢酸メドロキシprogesteron	3. 00

薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ※明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発※20 【0035】実施例4

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	20. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸/アクリル酸オクチル共重合体）	20. 00
流動パラフィン	34. 50
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	17. 00
ポリイソブチレン	8. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	0. 50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ★ 【0036】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ★30

薬剤組成

エタノール	24. 00
緩衝液	40. 00
ポリエチレングリコール300	26. 00
ミリスチルアルコール	1. 00
グリセリンモノオレート	2. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
エストラジオール	1. 00
酢酸ノルエチステロン	4. 00

薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 40 ☆明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発☆ 【0037】実施例5

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	25. 00
流動パラフィン	42. 00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	20. 00
ポリイソブチレン	8. 00
ポリエチレングリコール200	4. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	1. 00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 【0038】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 50

15

16

薬剤組成

エタノール	25.00
緩衝液	41.00
ポリエチレングリコール300	25.00
ミリスチルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	1.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
エストラジオール	1.00
プロゲステロン	4.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 10 * 明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 * 【0039】実施例6

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	12.00
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ 酢酸ビニル共重合体)	15.00
流動パラフィン	17.80
粘着付与剤 (ロジンエステル)	33.00
ポリイソブチレン	15.00
クロタミトン	5.00
サンウェット1M-1000MPS	1.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.20

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ※ 【0040】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ※

薬剤組成

イソプロパノール	40.00
緩衝液	20.00
ポリエチレングリコール400	30.00
ミリスチルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
エストラジオール	1.00
酢酸メドロキシプロゲステロン	4.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ★ 明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 ★ 【0041】実施例7

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	12.00
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ アクリル酸メチル共重合体)	5.50
流動パラフィン	23.00
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	50.00
ポリイソブチレン	8.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 【0042】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	10.00
緩衝液	61.00
ポリエチレングリコール400	20.00
ラウリルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	2.00

17

ビドロキシプロピルメチルセルロース4000

エストラジオール

ノルエチステロン

18

2.00

1.00

3.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート *明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 * 【0043】実施例8

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 10.00

アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/
ビニルピロリドン共重合体) 30.00

流動パラフィン 29.00

粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂) 20.00

ポリイソブチレン 10.00

ジブチルヒドロキシトルエン 1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ※ 【0044】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ※

薬剤組成

エタノール 24.00

緩衝液 40.00

グリセリン 25.00

ラウリルアルコール 0.50

グリセリンモノオレート 3.00

ソルビタンモノラウレート 1.00

カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.50

塩酸ツロブテロール 3.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ★明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発★ 【0045】実施例9

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 30.00

アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/
酢酸ビニル共重合体) 10.00

流動パラフィン 20.00

粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂) 29.50

ポリイソブチレン 5.00

ポリエチレングリコール200 5.00

ジブチルヒドロキシトルエン 0.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ☆ 【0046】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ☆

薬剤組成

エタノール 24.00

緩衝液 40.50

ポリエチレングリコール300 25.00

ラウリルアルコール 0.50

グリセリンモノオレート 3.00

ソルビタンモノラウレート 1.00

ビドロキシプロピルメチルセルロース4000 2.00

インドメタシン 4.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 【0047】実施例10

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 15.00

19

アクリル系粘着剤（アクリル酸／アクリル酸オクチル
共重合体）

流動パラフィン

粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）

ポリイソブチレン

クロタミトン

サンウェット1M-1000MPS

ジブチルヒドロキシトルエン

20

15.00

14.00

35.00

15.00

3.00

2.00

1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 *【0048】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 *10

薬剤組成

エタノール

24.00

緩衝液

40.50

ポリエチレングリコール400

25.00

ラウリルアルコール

0.50

グリセリンモノオレート

3.00

ソルビタンモノラウレート

1.00

ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000

2.00

エストラジオール

1.00

酢酸メドロキシプロゲステロン

3.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ※明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発※ 【0049】実施例11

感圧性接着剤の組成

スチレンーイソプレニスチレンブロック共重合体

21.00

アクリル系粘着剤（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル／
酢酸ビニル共重合体）

2.00

流動パラフィン

31.00

粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）

16.00

ポリイソブチレン

29.00

ジブチルヒドロキシトルエン

1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ★【0050】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ★

薬剤組成

エタノール

20.00

緩衝液

40.00

ポリエチレングリコール300

30.00

ミリスチルアルコール

1.00

グリセリンモノオレート

2.00

ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000

2.00

塩酸オキシブチニン

5.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ☆明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発☆ 【0051】実施例12

感圧性接着剤の組成

スチレンーイソプレニスチレンブロック共重合体

14.00

アクリル系粘着剤（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル／
ビニルピロリドン共重合体）

5.00

流動パラフィン

70.00

粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）

10.00

ジブチルヒドロキシトルエン

1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 50 層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

【0052】

薬剤組成

エタノール	24.00
緩衝液	41.00
ポリエチレングリコール300	25.00
ミリスチルアルコール	2.00
ソルビタンモノラウレート	1.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
ケトプロフェン	5.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 10 * 明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 * 【0053】実施例13

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	5.00
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ アクリル酸メチル共重合体)	80.00
流動パラフィン	10.00
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	5.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ※ 【0054】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ※

薬剤組成

イソプロパノール	40.00
緩衝液	20.00
ポリエチレングリコール400	30.00
ミリスチルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
テストステロン	5.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート ★ 明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 ★ 【0055】実施例14

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20.00
アクリル系粘着剤 (アクリル酸-2-エチルヘキシル/ 酢酸ビニル共重合体)	13.50
流動パラフィン	23.00
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	34.00
ポリイソブチレン	8.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 ☆ 【0056】

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。 ☆

薬剤組成

エタノール	10.00
緩衝液	61.00
ポリエチレングリコール400	20.00
ラウリルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
ノルエチステロン	4.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発

明の経皮治療用装置を得た。

【0057】参考例1の製造方法を示す。剥離処理の施

されたフィルムにアクリル系粘着剤 (TS-620) を

50 乾燥後の厚さが約50μmとなるように展着し有機溶剤

23

を除去する。その粘着剤の上に5cm²円形の上質紙を積層しさらにその上から多孔質材を積層する。その上質紙が積層された多孔質材の上に別に調整した薬剤0.5gを滴下し裏打ち材層とヒートシールする。このヒートシールが中心となるように20cm²円形に裁断し試験片とする。参考例2～4の製造方法を示す。全ての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解*

感圧性接着剤

アクリル系粘着剤(TS-620:日本カーバイト社製)

薬剤組成

エタノール	24.00
緩衝液	40.00
グリセリン	25.00
ラウリルアルコール	0.50
グリセリンモノオレート	3.00
ソルビタンモノラウレート	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.50
塩酸ツロブテロール	3.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールしそのヒートシールが中心となるように20cm²※2円形に裁断し塩酸ツロブテロール製剤とした。【0059】参考例2

アクリル系粘着剤

97.00

(商品名 TS-620:日本カーバイト社製)

固形分

エストラジオール

0.50

酢酸ノルエチステロン

2.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ★合製剤とした。

に切断してエストラジオールと酢酸ノルエチステロン混★【0060】参考例3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	25.00
ポリイソブチレン	5.00
流動パラフィン	42.00
粘着付与剤(水添脂環族炭化水素)	25.00
エストラジオール	0.50
酢酸ノルエチステロン	2.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ☆合製剤とした。

に切断してエストラジオールと酢酸ノルエチステロン混☆【0061】参考例4

シリコーン粘着剤

92.00

固形分

(商品名 355Medical adhesive:ダウコーニング社製)

クロタミトン

5.00

エストラジオール

0.50

酢酸ノルエチステロン

2.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオールと酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0062】比較例

比較例1

エストラダームTTS(チバガイギー社製)

【0063】比較例2

ニトロダームTTS(チバガイギー社製)

【0064】試験例

試験例1. 付着性試験

*させ支持体に展着し有機溶剤を除去した後ライナーで覆い所望の形状に切断し試験片となすかあるいは剥離処理の施されたフィルムに展着後有機溶剤を除去し適当な支持体に圧着転写し試験片とする。

【0058】参考例

参考例1

実施例の試験片と参考例1及び2並びに比較例の試験片につき下記の手法により付着性試験及び皮膚刺激性試験を行った。20人の被験者(健康人、男性)の上腕部に試験片を貼り72時間貼付し評価を行った。その結果を表1、2に示す。付着性試験では、

脱落:0

3/4剥離:1

1/2剥離:2

1/4剥離:3

50 エッジ剥離:4

25

剥離なし : 5

の5段階で評価し、被験者の平均を表1中にスコアーとして示した。表1中に示したスコアーからも明らかなように、比較例では72時間の貼付において1/2剥離以上が半数以上に認められ(スコアー1.7)、参考例1では1/4剥離が半数以上認められた(スコアー3.4)のに対し実施例では剥離なしがほとんどであった(スコアー4.2~5.0)。また、皮膚刺激性試験については、

紅斑なし : 0

非常に軽度な紅斑 : 1

10

*明らかな紅斑

: 2

中程度ないし強い紅斑 : 3

の4段階の評価を行い、被験者の平均を表2中にスコアーとして示した。表2中のスコアーからも明らかなように、参考例1、2及び比較例の半数以上が明らかな紅斑を認めた(スコアー1.7~2.8)のに対し実施例では非常に軽度な紅斑以下であった(スコアー0.0~0.3)。

【0065】

【表1】

*

被験者	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	参考例1
A	5	4	5	1	1	4
B	5	3	5	0	1	3
C	5	4	5	2	1	3
D	5	5	5	1	3	4
E	5	5	5	3	2	4
F	5	4	5	2	1	3
G	5	4	5	1	2	3
H	5	5	4	2	2	3
I	5	4	5	2	2	3
J	5	4	5	3	2	4
平均	5.0	4.2	4.9	1.7	1.7	3.4

紅斑 : 0

3/4剥離 : 1

1/2剥離 : 2

1/4剥離 : 3

エッジ剥離 : 4

剥離なし : 5

【0066】

30 【表2】

27

28

	試験片	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	スコア
剝離後 30分	実施例 1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0.3
	実施例 2	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.3
	実施例 3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0.3
	比較例 1	2	3	2	3	3	2	3	2	2	3	2.5
	比較例 2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2.2
	参考例 1	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2.8
	参考例 2	3	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2.6
剝離後 24時間	実施例 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	実施例 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	実施例 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	比較例 1	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2.2
	比較例 2	1	2	3	2	2	1	2	2	1	2	1.8
	参考例 1	2	2	1	1	2	2	2	1	2	2	1.7
	参考例 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2.0

痕跡なし : 0

非常に軽微な痕跡 : 1

明らかな痕跡 : 2

中程度ないし強い痕跡 : 3

【0067】試験例2. 安定性試験

実施例及び参考例1の各試験片を50°C・2ヶ月保存し各試験片の重量変化及び薬剤の漏れについて確認した。重量変化が10%以上あった試験片は×それ以外は○とした。薬剤漏れについてはライナーを除去する際にライナーへの薬剤の付着のあるものは×それ以外は○とした。結果は表3に示す。重量変化及び薬剤の漏れが参考例1では×であるのに対し実施例では全てが○であった。

【0068】

【表3】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	参考例 1
重量変化	○	○	○	×
薬剤漏れ	○	○	○	×

【0069】試験例3. 凝集力試験

実施例及び比較例の試験片をそれぞれステンレス板に貼りしばらく放置した後ゆっくりと指で試験片を剥離しその剥離の際の状態観察を行った。ステンレス板に粘着剤

残りのあるものは×残らないものは○さらに糸曳きのあるものは×ないものは○とし評価を行った。その結果を表4に示す。実施例では粘着剤残り及び糸曳きが全く認められなかったのに対し比較例では糸曳きが全てに認められた。

【0070】

【表4】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2
粘着剤残り	○	○	○	×	×
糸曳き	○	○	○	×	×

【0071】試験例4. 放出試験

参考例及び実施例の試験片につき放出試験を回転シンダー法により行った。試験条件としては試験液900ml、試験液温度32.0±0.5°C、シンダー回転数50rpmで行った。結果を図3、4に示す。参考例のものが立ち上がり急激に上昇し、後半落ちるのに対し、本発明の実施例のものは一定の放出量（制御された）のものであることがわかった。参考例の試験片が放

29

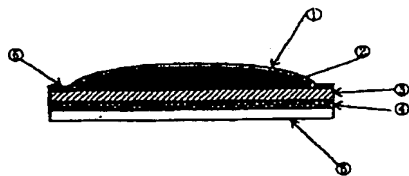
出制御されない一次放出となるのに対し、実施例のものは放出制御されたパターンを示し、本発明の経皮治療用装置が治療に有効な量の薬物を正確かつ確実に放出することが示された。

【0072】

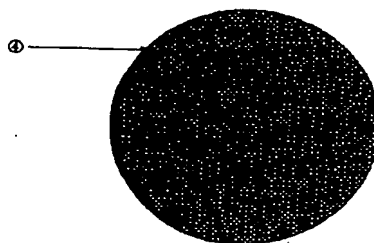
【発明の効果】本発明の経皮治療用装置により、装置の保存中に薬剤との相互作用による付着性の低下及び感圧性接着剤層を周囲に配置することによるかさばりに伴う皮膚刺激の増加をなくすることができる。また、本発明は治療に有効な量の薬物が薬剤液の貯蔵槽から薬剤放出層を通過して皮膚表面へと供給される装置であるから、装置の保存中においては薬剤放出面が密封されており装置の使用に際してこの密封性を解除し、保存中の薬剤損失を実質的になくすと共に、使用に際しては予定量の薬剤を正確かつ確実に患者に適用することができる。

【図面の簡単な説明】

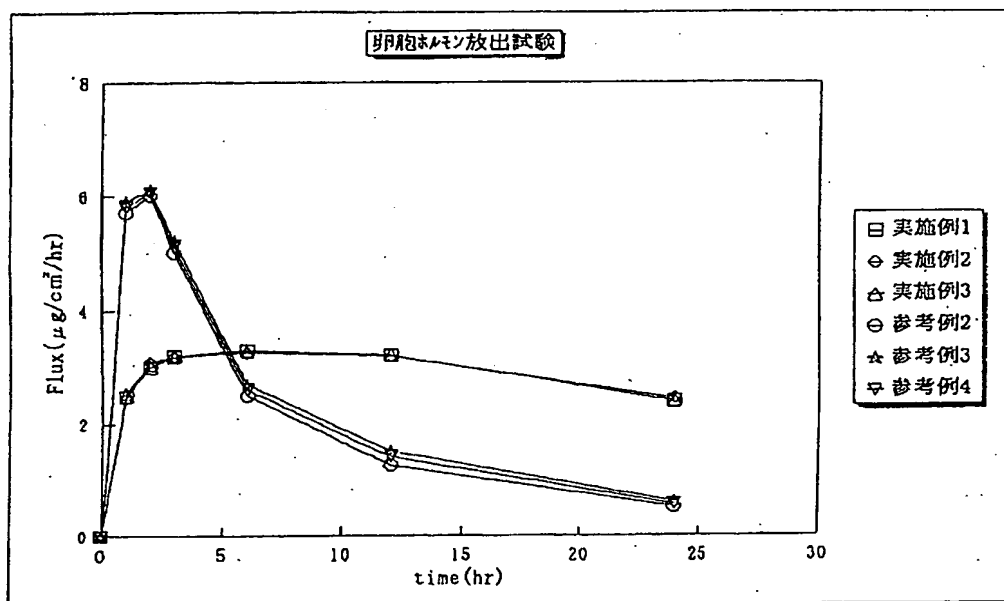
【図1】



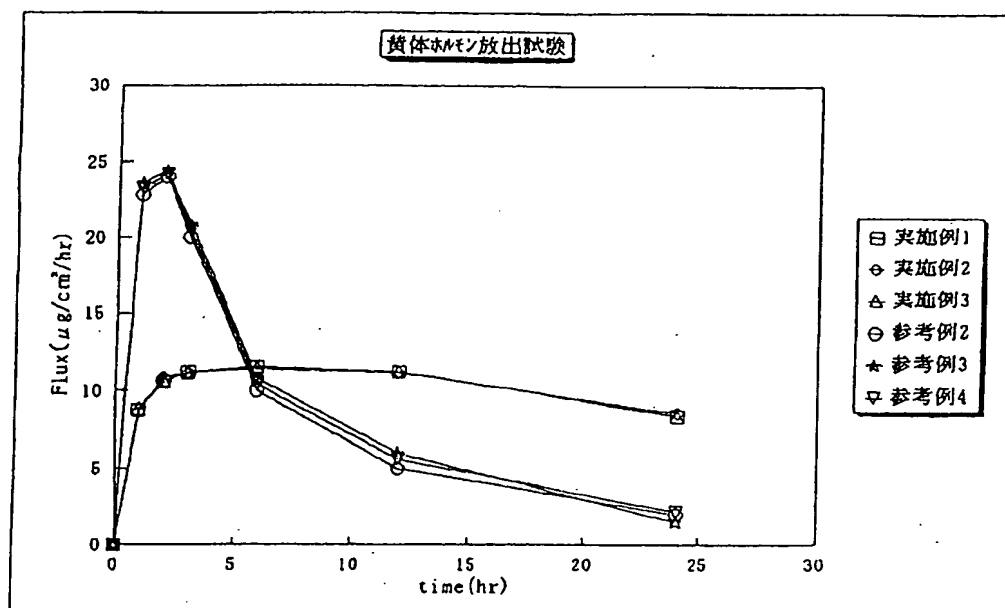
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 6 1 K 31/57
47/30

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 31/57
47/30

技術表示箇所

E

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.